

TITRE : NOUVEAUX CONJUGUES PEPTIDIQUES UTILES DANS LE
TRAITEMENT PREVENTIF ET CURATIF DE L'ALOPECIE

5 La présente invention a pour objet de nouveaux
conjugués peptidiques contenant la séquence Lys-
Asp-Val, utiles en dermatologie ou cosmétologie,
notamment pour stimuler la croissance des cheveux ou
freiner leur chute.

10

Durant toute la vie d'un individu, la croissance des
cheveux et leur renouvellement sont déterminés par
l'activité des follicules pileux. Ils effectuent un cycle
régulier composé de trois phases : anagène, catagène et
15 télogène, qui sont chacune caractérisées par des
mécanismes moléculaires et cellulaires bien précis :

- Durant la phase anagène qui dure environ trois
ans, les cellules de la papille dermique
"envoient" des signaux aux cellules souches
20 présentes dans le bulbe. Les cellules compétentes
qui reçoivent ces signaux migrent alors vers la
matrice du follicule pileux, on parle alors de
cellules matricielles. Dans cette zone, les
cellules de la papille dermique émettent des
25 signaux supplémentaires qui permettent aux
cellules matricielles de proliférer dans un
premier temps puis de se différencier ce qui
permet l'allongement de la tige pileuse. Lors de
cette phase, le follicule pileux migre au travers
30 du derme pour se retrouver en anagène VI ancré
dans l'hypoderme au contact du tissu adipeux.

- La phase qui suit, dite catagène, est une phase courte qui dure environ trois semaines durant lesquelles les cellules de la partie inférieure du follicule pileux rentrent en apoptose permettant ainsi la dégénérescence du follicule pileux.
- La phase restante, dite télogène, est une phase de latence caractérisée par l'inactivité du follicule pileux durant trois mois et la chute du cheveu avant une nouvelle entrée en phase anagène.

L'apparence étant à notre époque un facteur social primordial, la perte de cheveux est un réel problème qui peut être vécu comme un handicap social par certaines personnes. Chez l'homme, il s'agit dans la plupart des cas d'alopécie androgénique. Ce type d'alopécie est donc dû à un défaut de catabolisme des androgènes et plus précisément de la testostérone au niveau du follicule pileux par les cellules de papille dermique. En effet, il y a accumulation d'un métabolite de la testostérone, la DHT (métabolite qui est produit par action de la 5 α -réductase sur la testostérone), au niveau des follicules pileux. Dans un processus normal, ce composé est dégradé puis éliminé dans les urines. A l'heure actuelle, les inhibiteurs de 5 α -réductase sont utilisés dans ce type d'alopécie pour ralentir la chute des cheveux.

L'ensemble des connaissances actuelles concernant la biologie du cheveu et du cuir chevelu, les alopecies et les affections du cuir chevelu, leurs traitements sont

rassemblés dans : "Pathologie du cheveu et du cuir chevelu" P. Bouhanna et P. Reygagne - Editions Masson.

On recherche depuis de nombreuses années, dans
5 l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des substances permettant de supprimer ou de réduire l'effet de l'alopécie et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer leur chute.

10 Un certain nombre de composés sont déjà utilisés comme le minoxidil, le finastéride.

Certains peptides sont connus pour leur action stimulante de la pousse du cheveu toutefois aucun document ne divulgue des peptides ou conjugués
15 peptidiques objets de la présente invention.

La demanderesse a synthétisé de nouveaux peptides et conjugués peptidiques contenant la séquence Lys-Asp-Val capables de lutter contre l'alopécie.

20 La présente invention a donc pour objet un peptide répondant à la formule (I)

W-Lys-Asp-Val-Z (I) (SEQ ID N°1-2)

ou son conjugué peptidique répondant à la formule (II)

A-W-Lys-Asp-Val-Z (II) (SEQ ID N°3-4)

25 dans lesquelles

A représente le radical correspondant à

- un acide monocarboxylique de formule générale
(III)

HOOC-R (III)

30 dans laquelle

R représente un radical aliphatique en C1-C24, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe

hydroxy, pouvant comporter une ou plusieurs insaturations, avantageusement de 1 à 6 insaturations,

- l'acide lipoïque ou sa forme réduite, l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine ou encore l'acide
5 rétinoïque,

et W représente

Glu-Gln-Arg, Arg-Lys, Arg-Lys-Asp, Arg ou une liaison, lorsque Z représente

10 Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, DOPA-NH₂ ou HomoPhe-NH₂,

ou bien W représente

Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln,

15 lorsque Z représente

Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, Val-Tyr-OH, Val-Tyr-NH₂, Tyr-NH₂, Tyr-OH, DOPA-NH₂ ou HomoPhe-NH₂.

Avantageusement, la séquence peptidique est
20 conjuguée chimiquement ou physiquement avec les acides A. Les peptides conjugués selon l'invention sont liés sous forme de sels, d'esters ou d'amides à ces acides A, la fraction acide carboxilique de l'acide assurant la liaison.

25 Les acides aminés dans le peptide de formule (I) peuvent avoir une configuration D, L ou DL.

Autrement dit, les conjugués peptidiques de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme
30 d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

Les conjugués peptidiques de formule (II) sont des dérivés de faible poids moléculaire qui sont obtenus sous forme d'amides du composé de formule (III).

De plus, les peptides de formule (I) et les
5 conjugués peptidiques de formule (II) peuvent être couplés avec du zinc, sous forme de sel pour former des complexes.

Dans le cadre de la présente invention, on entend
10 par :

- Lys, la lysine,
- Asp, l'acide aspartique,
- Val, la valine,
- Arg, l'arginine,
- 15 - Tyr, la tyrosine,
- DOPA, la dihydroxyphénylalanine,
- HomoPhe, l'homophénylalanine.

Il est également précisé que les conjugués peptidiques mentionnés ci-dessus et faisant l'objet de la
20 présente invention, peuvent être obtenus sous la forme terminale NH₂ (autrement dit présentant une fonction amide) et sous la forme terminale OH (autrement dit présentant une fonction acide carboxylique).

25 De préférence, l'acide de formule (III) est un acide gras polyinsaturé, c'est-à-dire comportant de 1 à 6 insaturations. De manière encore plus préférée, il s'agit d'un acide oméga-3.

Parmi ces acides oméga-3 on peut notamment citer
30 l'acide α -linoléique, l'acide eicosatétraénoïque, l'acide timnodonique et l'acide pinoléique. Les acides eicosatétraénoïque, timnodonique et pinoléique sont également

connus sous les dénominations respectives d'acide 4,7,10,13,16,19-docosahexaénoïque (DHA), d'acide 5,8,11,14,17-eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide 5,9,12-octodécatriénoïque.

5 Lorsque A représente un acide monocarboxylique de formule générale (III), il peut être avantageusement choisi parmi l'acide acétique, l'acide myristique, l'acide palmitique, les acides hydroxydécénoïques et décénoïques et notamment, l'acide trans-10-hydroxy-Δ2-
10 décénoïque et l'acide trans-oxo-9-decene-2-oïque.

Parmi les conjugués peptidiques de l'invention on peut citer les conjugués peptidiques suivants :

- 1- A-Arg-Lys-Asp-Val-DHomophe-NH₂
- 15 2- A-Arg-Lys-Asp-Val-Homophe-NH₂ (SEQ ID N°5)
- 3- A-Lys-Asp-Val-DOPA-NH₂ (SEQ ID N°6)
- 4- A-DLys-Asp-Val-DOPA-NH₂
- 5- A-Arg-Lys-Asp-Val-DOPA-NH₂ (SEQ ID N°7)

20 Les conjugués peptidiques pour lesquels A est choisi parmi l'acide lipoïque et l'acide acétique sont tout particulièrement adaptés, dans le cadre de la présente invention.

25 Les conjugués peptidiques objet de la présente invention, peuvent être obtenus soit par synthèse chimique classique, soit par synthèse enzymatique, selon des procédés quelconques connus de l'homme du métier.

30 Les peptides ou leurs conjugués peptidiques peuvent être administrés pour leur utilisation cosmétique par voie topique. Ils peuvent aussi être utilisés dans des

compléments alimentaires, autrement dit dans le domaine nutraceutique par voie orale.

Les conjugués peptidiques selon l'invention sont préférentiellement administrés, par voie topique.

5

La présente invention a également pour objet un peptide ou un conjugué peptidique selon l'invention, à titre de médicament ainsi que l'utilisation d'un peptide ou d'un conjugué peptidique selon l'invention pour la
10 préparation d'une composition destinée au traitement préventif et curatif de l'alopécie.

Selon un autre aspect, la présente invention a également pour objet une composition cosmétique ou
15 dermatologique comprenant un peptide ou un conjugué peptidique selon la présente invention ou encore un complément alimentaire comprenant un peptide ou un conjugué peptidique selon la présente invention éventuellement en association avec un composé améliorant
20 la repousse des cheveux tel que défini ci-après.

La composition cosmétique ou dermatologique peut avantageusement être appliquée sur l'ensemble du cuir chevelu.

25 La composition cosmétique ou dermatologique peut par exemple se présenter sous forme d'une lotion, d'un shampoing traitant, d'un spray, d'un gel ou d'une crème traitante.

30 Dans la composition cosmétique topique, le conjugué peptidique selon l'invention peut être présent à une

concentration comprise entre 10^{-8} M et 10^{-3} M, de préférence comprise entre 10^{-7} M et 10^{-5} M.

Enfin, un autre objet de la présente invention
5 concerne la méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la chute des cheveux comprenant l'application sur le cuir chevelu d'une composition comprenant un peptide ou un conjugué peptidique de l'invention seul ou en association comme décrit ci-après ou encore comprenant
10 l'administration par voie orale d'un complément alimentaire contenant une peptide ou un conjugué peptidique de l'invention, seul ou en association comme décrit ci-après.

15 Il est possible d'utiliser en association avec les conjugués peptidiques selon l'invention des composés améliorant encore l'activité sur la repousse et ayant déjà été décrits pour cette activité.

20 Parmi ces composés on peut citer :

- des peptides stimulant la production de collagène natif entraînant un renforcement de la matrice extracellulaire,
- 25 - le minoxidil,
- des esters de l'acide nicotinique,
- des agents anti-inflammatoires, plus particulièrement de peptides à activité anti-inflammatoire,
- l'acide rétinoïque, ses dérivés et le rétinol,
- 30 - des inhibiteurs de la 5α -réductase.

Parmi les composés améliorant encore la repousse du cheveu et pouvant être associés au peptide ou au conjugué peptidique, on peut encore citer les peptides répondant à la formule générale (I)

- 5 X-Gly-His-Lys-Y (I) (SEQ ID N° 8-9)
ou leurs conjugués répondant à la formule générale (II)
 A-X-Gly-His-Lys-Y (II) (SEQ ID N° 10-11)

dans lesquelles.

- 10 A est tel que défini ci-dessus,
X représente une chaîne de 1 à 3 résidus Lys,
éventuellement méthylés ou lorsqu'il s'agit de la formule
(II) une liaison,
Y représente un groupe -OH ou -NH₂,
15 ou bien A-X représente un atome d'hydrogène,

- sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ainsi
que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques et
20 les complexes avec le zinc qui peuvent être formés avec
ces peptides ou conjugués peptidiques.

- Les compositions cosmétiques selon la présente invention,
destinées à l'application topique sur le cuir chevelu,
25 peuvent en outre comprendre un filtre UVB permettant la
photoprotection du cuir chevelu. Ainsi, parmi les filtres
UVB adaptés on peut citer, sous leur nom INCI :

-L'acide p-aminobenzoïque ou PABA et ses esters :

- 30 *EthylhexyldimethylPABA
 *PEG-25PABA

-Les cinnamates :

*Ethylhexyl Methoxycinnamate

*Isoamyl p-Methoxycinnamate

*Octocrylene

5

-les Salicylates :

*Homosalate

*Ethylhexyl Salicylate

10 -les benzimidazoles :

*Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid

-les dérivés Benzylidène camphres

*4-Methylbenzylidene Camphor

15 *Benzilidene Camphor

*Camphor Benzalkonium Methosulfate

*Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor

-les triazines :

20 *Ethylhexyl Triazone

*Diethylhexyl Butamido Triazone.

25 Les peptides de l'invention ont fait l'objet
d'essais pharmacologiques permettant de montrer leur
activité anti-chute des cheveux.

Effets des différents peptides sur la croissance de
vibrisses de souris *in vitro*

30

Afin de montrer l'effet stimulateur des peptides dérivés de
la thymopoïétine sur la croissance pilaire, des follicules

pileux en phase anagène de vibrisses de souris, sont mis en culture selon la technique décrite par Philpott (Philpott et col. 1994. *Human Hair growth in vitro : a model for the study of hair biology*. Journal of dermatological science 7 : S55-572) en présence ou non de peptides dérivés de la thymopoïétine. La croissance de la tige pileuse de ces follicules pileux est suivie durant plusieurs jours (J0 à J4). Les résultats sont reportés dans le tableau ci-après pour les peptides 1- et 2- décrits ci-dessus, pour lesquels A est l'acide acétique. Ces résultats montrent que ces peptides stimulent la croissance pileuse lorsque les follicules pileux sont maintenus en survie *in vitro*.

	Témoin	Peptide 1- 10 ⁻⁷ M	Peptide 2- 10 ⁻⁷ M
J0	0,00	0,00	0,00
J1	0,27	0,90	0,83
J2	0,43	1,38	1,46
J3	0,55	1,86	1,62
J4	0,55	1,87	1,62

Les exemples de formulation suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1 : lotion comprenant le conjugué peptidique
Ac-Lys-Asp-Val-DOPA-NH₂

	(en g)
- Peptide Ac-Lys-Asp-Val-DOPA-NH ₂	5.10 ⁻⁶
- Ethanol à 95°	60
- Propylène glycol	10
- Eau - conservateurs - parfum	qsp 100

Exemple 2 : lotion comprenant le conjugué peptidiqueAc-Arg-Lys-Asp-Val-HomoPhe-NH₂

		(en g)
	- Peptide Ac-Arg-Lys-Asp-Val-HomoPhe-NH ₂	10 ⁻⁵
5	- Eau	81
	- Keltrol T	0,5
	- Techpolymer MB-4C	1
	- Sepigel 305	0,5
	- Huile de Silicone 0,2 1401	2
10	- Butylène glycol	5

Revendications

1. Peptide répondant à la formule (I)

W-Lys-Asp-Val-Z (I) (SEQ ID N°1-2)

5 ou son conjugué peptidique répondant à la formule (II)

A-W-Lys-Asp-Val-Z (II) (SEQ ID N°3-4)

dans lesquelles

A représente le radical correspondant à

- un acide monocarboxylique de formule générale

10 (III)

HOOC-R (III)

dans laquelle

R représente un radical aliphatique en C1-C24, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe

15 hydroxy, pouvant comporter une ou plusieurs insaturations, avantageusement de 1 à 6 insaturations,

- l'acide lipoïque ou sa forme réduite, l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine ou encore l'acide rétinoïque,

20

et W représente

Glu-Gln-Arg, Arg-Lys, Arg-Lys-Asp, Arg ou une liaison,

lorsque Z représente

Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, DOPA-NH₂ ou

25 HomoPhe-NH₂,

ou bien W représente

Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln,

lorsque Z représente

30 Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-NH₂, Leu-DOPA, Val-Tyr-OH,

Val-Tyr-NH₂, Tyr-NH₂, Tyr-OH, DOPA-NH₂ ou HomoPhe-NH₂,

sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, le peptide de formule (I) et le conjugué peptidique de formule (II) pouvant se présenter sous forme de complexes avec le zinc.

2. Peptide ou conjugué peptidique selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide de formule générale (III) est un acide oméga-3 choisi parmi l'acide α -linoléique, l'acide cervonique, l'acide timnodonique et l'acide pinoléique ou bien un radical aliphatique en C1-C24 choisi parmi l'acide acétique, l'acide myristique, l'acide palmitique, les acides hydroxydécénoïques et décénoïques et notamment, l'acide trans-10-hydroxy- Δ^2 -décénoïque et l'acide trans-oxo-9-decène-2-oïque ou bien un acide choisi parmi l'acide lipoïque ou sa forme réduite, l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine ou encore l'acide rétinoïque.

3. Peptide ou conjugué selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que A est choisi parmi l'acide lipoïque et l'acide acétique.

4. Conjugué peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi

- 1- A-Arg-Lys-Asp-Val-DHomoPhe-NH₂
- 2- A-Arg-Lys-Asp-Val-HomoPhe-NH₂ (SEQ ID N°5)
- 3- A-Lys-Asp-Val-DOPA-NH₂ (SEQ ID N°6)
- 4- A-DLys-Asp-Val-DOPA-NH₂
- 5- A-Arg-Lys-Asp-Val-DOPA-NH₂ (SEQ ID N°7)

A étant un acide de formule générale (III) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

5 5. Composition cosmétique ou pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un peptide ou un conjugué selon l'une quelconque des revendication 1 à 4.

10 6. Composition cosmétique ou dermatologique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle est destinée à l'administration topique.

7. Peptide ou conjugué peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 à titre de médicament.

15 8. Peptide ou conjugué peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 à titre de médicament destiné au traitement préventif et curatif de l'alopécie.

20 9. Utilisation d'un peptide ou d'un conjugué peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'une composition destinée au traitement préventif et curatif de l'alopécie.

25 10. Composition cosmétique destinée à lutter contre la chute des cheveux, caractérisée en ce qu'elle contient un peptide ou un conjugué peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

30 11. Composition cosmétique selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un composé améliorant la repousse des cheveux, choisi parmi le minoxidil, des esters de l'acide nicotinique, des agents

anti-inflammatoires, de l'acide rétinoïque ou ses dérivés, du rétinol ou des inhibiteurs de la 5 α -réductase.

- 5 12. Composition cosmétique selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un peptide répondant à la formule générale (I)

X-Gly-His-Lys-Y (I) (SEQ ID N° 8-9)

ou son conjugué répondant à la formule générale (II)

- 10 A-X-Gly-His-Lys-Y (II) (SEQ ID N° 10-11)

dans lesquelles

A est tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3,

- 15 X représente une chaîne de 1 à 3 résidus Lys, éventuellement méthylés ou lorsqu'il s'agit de la formule (II) une liaison,

Y représente un groupe -OH ou -NH₂,

- 20 ou bien A-X représente un atome d'hydrogène,

- sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques et les complexes avec le zinc qui peuvent être formés avec
25 ces peptides ou conjugués peptidiques.

13. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisée en ce qu'elle contient un filtre UVB choisi parmi l'acide p-aminobenzoïque ou PABA et ses esters tels que
30 l'EthylhexyldimethylPABA ou le PEG-25PABA ; les cinnamates tels que l'Ethylhexyl Methoxycinnamate,

l'Isoamyl p-Methoxycinnamate, l'Octocrylene ; les Salicylates tels que l'Homosalate, l'Ethylhexyl Salicylate ; les benzimidazoles tels que le Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid ; les dérivés
5 benzylidène camphres tels que le 4-Methylbenzylidene Camphor, le Benzilidene Camphor, le Camphor Benzalkonium Methosulfate et le Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor et les triazines telles que l'Ethylhexyl Triazone et le Diethylhexyl Butamido Triazone.

10

14. Méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la chute des cheveux caractérisée en ce qu'elle comprend l'application sur le cuir chevelu d'une composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 10 à
15 13.

15. Complément alimentaire caractérisé en ce qu'il contient un peptide ou un conjugué peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ainsi
20 qu'éventuellement un composé améliorant la repousse des cheveux tel que défini dans les revendications 11 ou 12.

16. Méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la chute des cheveux caractérisée en ce qu'elle comprend
25 l'administration par voie orale d'un complément alimentaire comprenant un peptide ou un conjugué peptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ainsi qu'éventuellement un composé améliorant la repousse des cheveux tel que défini dans les
30 revendications 11 ou 12.

LISTE DE SEQUENCES

IAP15 Rec'd PCT/PTO 18 JAN 2006

<110> INSTITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE CELLULAIRE

<120> NOUVEAUX CONJUGUES PEPTIDIQUES UTILES DANS LE TRAITEMENT
PREVENTIF ET CURATIF DE L'ALOPECIE

<130> D21279

<150> FR 03/08 797

<151> 2003-07-18

<160> 11

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être les séquences Glu-Gln-Arg, Arg-Lys,
Arg-Lys-Asp ou l'acide aminé Arg ou une liaison

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée,
Leu-DOPA, les acides aminés Dopa amidé ou HomoPhe amidé

<400> 1

Xaa Lys Asp Val Xaa

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa Peut être les séquences Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée,
Leu-DOPA, Val-Tyr, Val-Tyr-amidé, ou les acides aminés

Tyr, Tyr amidé, Dopa amidé ou Homophe amidé

<400> 2

Xaa Lys Asp Val Xaa
1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être les séquences Glu-Gln-Arg, Arg-Lys,
Arg-Lys-Asp ou l'acide aminé Arg ou une liaison

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée,
Leu-DOPA, les acides aminés Dopa amidé ou Homophe amidé

<400> 3

Xaa Lys Asp Val Xaa
1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa Peut être les séquences Gly-Gln-Gln ou Glu-Gln

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa Peut être les séquences Tyr-Val-Gln-Leu-Tyr-Amidée,
Leu-DOPA, Val-Tyr, Val-Tyr-amidé, ou les acides aminés
Tyr, Tyr amidé, Dopa amidé ou Homophe amidé

<400> 4

Xaa Lys Asp Val Xaa
1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDATION

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = homophenylalanine amidée.

<400> 5

Arg Lys Asp Val Xaa
1 5

<210> 6

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> AMIDATION

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = dihydrophenylalanine amidée.

<400> 6

Lys Asp Val Xaa

1

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDATION

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = dihydrophenylalaline amidée.

<400> 7

Arg Lys Asp Val Xaa

1

5

<210> 8

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys ou MeLys

<400> 8

Xaa Gly His Lys

1

<210> 9

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys ou MeLys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> AMIDATION

<400> 9

Xaa Gly His Lys

1

<210> 10

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys, MeLys ou une liaison.

<400> 10

Xaa Gly His Lys

1

<210> 11

<211> 4

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> BLOCKED

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa peut être 1 à trois résidus Lys, MeLys ou une liaison.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> AMIDATION

<400> 11

Xaa Gly His Lys

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/001882

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07K14/66 C07K7/06 A61K38/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97/18239 A (SOCIETE D'ETUDE ET DE RECHERCHE DE PATHOLOGIE APPLIQUEE - SERPA, FR.;D) 22 mai 1997 (1997-05-22) page 6 - page 10; revendications 8,9,11,14	1-3,5-16
A	DE 196 08 229 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO ;GEDEON RICHTER LTD (HU)) 11 septembre 1997 (1997-09-11)	
A	TOSTI A ET AL: "THYMOPENTIN IN THE TREATMENT OF SEVERE ALOPECIA AREATA" DERMATOLOGICA (BASEL), vol. 177, no. 3, 1988, pages 170-174, XP009022230 ISSN: 0011-9075	

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

5 janvier 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/01/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Espen, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/001882

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9718239	A	22-05-1997	FR 2741076 A1	16-05-1997
			AT 238348 T	15-05-2003
			AU 7683296 A	05-06-1997
			CA 2237995 A1	22-05-1997
			DE 69627691 D1	28-05-2003
			DE 69627691 T2	11-03-2004
			EP 0861266 A1	02-09-1998
			ES 2196187 T3	16-12-2003
			WO 9718239 A1	22-05-1997
			JP 2000500447 T	18-01-2000
			US 6211155 B1	03-04-2001
DE 19608229	A	11-09-1997	DE 19608229 A1	11-09-1997